

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成17年9月22日(2005.9.22)

【公表番号】特表2004-531263(P2004-531263A)

【公表日】平成16年10月14日(2004.10.14)

【年通号数】公開・登録公報2004-040

【出願番号】特願2002-589639(P2002-589639)

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 39/00

A 6 1 K 39/395

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 51/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/32

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

G 0 1 N 33/15

G 0 1 N 33/50

G 0 1 N 33/53

G 0 1 N 33/566

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 16/32

C 0 7 K 16/46

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 P 21/08

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/566

C 1 2 N 5/00 A

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 43/00

【手続補正書】

【提出日】平成16年2月18日(2004.2.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離された特異的結合メンバーであって、該単離された特異的結合メンバーは、EGFRエピトープを認識し、該EGFRエピトープは、腫瘍形成性細胞、高増殖性細胞または異常細胞中に見出され、かつ正常細胞中では検出され得ない、単離された特異的結合メンバー。

【請求項2】

請求項1に記載の単離された特異的結合メンバーであって、ここで前記EGFRエピトープは、正常なEGFRからの任意のアミノ酸配列変化またはアミノ酸配列置換を示さない、単離された特異的結合メンバー。

【請求項3】

請求項2に記載の単離された特異的結合メンバーであって、ここで、前記エピトープは、EGFRの残基273～501を含む領域内に位置する、単離された特異的結合メンバー。

【請求項4】

請求項3に記載の単離された特異的結合メンバーであって、ここで、該特異的結合メンバーは、接合部ペプチドと区別されるエピトープでde2-7EGFRと結合し得、そして該特異的結合メンバーは、異常な発現が存在しない正常細胞上でEGFRに結合しない、単離された特異的結合メンバー。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか1項に記載の単離された特異的結合メンバーであって、該結合メンバーは、配列番号2の残基93～102として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列を含むポリペプチド結合ドメインを含む、単離された特異的結合メンバー。

【請求項6】

請求項5に記載の特異的結合メンバーであって、前記ポリペプチド結合ドメインは、配列番号2の残基26～35Aまたは49～64の任意の1つ以上として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列をさらに含むポリペプチド結合ドメインを含む、特異的結合メンバー。

【請求項7】

請求項5または6に記載の特異的結合メンバーであって、配列番号4の残基89～97として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列を含む第二のポリペプチド結合ドメインをさらに含む、特異的結合メンバー。

【請求項8】

請求項7に記載の特異的結合メンバーであって、前記第二のポリペプチド結合ドメインが、配列番号4の残基24～34または50～56の任意の1つ以上として実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列をさらに含む、特異的結合メンバー。

【請求項9】

請求項5～8のいずれか1項に記載の特異的結合メンバーであって、該結合メンバーは、配列番号2もしくは配列番号4の一方もしくは両方のいずれかに実質的に記載される通りのポリペプチド配列、または実質的に相同なアノログもしくは対立遺伝子改変体を含む、特異的結合メンバー。

【請求項10】

前記ポリペプチド配列が、配列番号2に記載されるとおりである、請求項9に記載の特異的結合メンバー。

【請求項11】

前記ポリペプチド配列が、配列番号4に記載されるとおりである、請求項9に記載の特異的結合メンバー。

【請求項12】

前記単離された特異的結合メンバーが、抗体である、請求項5～11のいずれか1項に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項13】

前記抗体が、完全にヒト抗体であるか、ヒト化抗体であるか、またはキメラ化抗体である、請求項12に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項14】

前記抗体結合ドメインが、ヒト抗体フレームワークによって保持される、請求項13に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項15】

前記ヒト抗体フレームワークが、ヒトIgG1抗体フレームワークである、請求項14に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項16】

抗体F(ab')₂、scFvフラグメント、二価抗体、三価抗体または四価抗体の形態である、請求項12～15のいずれか1項に記載の単離された特異的結合メンバー。

【請求項17】

検出可能標識または機能性標識を伴う、請求項1～16のいずれか1項に記載の特異的結合メンバー。

【請求項18】

前記標識が、共有結合した薬物または放射性標識である、請求項17に記載の特異的結合メンバー。

【請求項19】

前記放射性標識が、³H、¹⁴C、³²P、³⁵S、³⁶Cl、⁵¹Cr、⁵⁷Co、⁵⁹Fe、⁹⁰Y、¹²¹I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹³¹I、¹¹¹In、²¹¹At、¹⁹⁸Au、⁶⁷Cu、²²⁵Ac、²¹³Bi、⁹⁹Tcまたは¹⁸⁶Reのうちのいずれか1つである、請求項18に記載の特異的結合メンバー。

【請求項20】

ペグ化されている、請求項1～19のいずれか1項に記載の特異的結合メンバー。

【請求項21】

請求項1～20のいずれか1項に規定されるとおりの特異的結合メンバーをコードする配列を含む、単離された核酸。

【請求項22】

請求項1～20のいずれか1項に規定されるとおりの特異的結合メンバーを調製する方法であって、該方法は、該結合メンバーの発現をもたらすような条件下で、請求項21に記載の核酸を発現する工程、および該結合メンバーを回収する工程、を包含する、方法。

【請求項23】

ヒトまたは動物の体を処置または診断する方法に使用するための、請求項1～20のいずれか1項に記載の特異的結合メンバー。

【請求項24】

哺乳動物における癌の処置または予防のための組成物であって、請求項1～20のいずれか1項に記載の特異的結合メンバーを含む、組成物。

【請求項25】

前記癌が、脳内に位置するかまたは脳に隣接して位置する、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

前記癌が、グリア芽細胞種、髄芽細胞腫、髄膜腫、腫瘍性星状細胞種および腫瘍性動静脈先天異常から選択される脳内在性癌である、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記癌が、神経腫瘍である、請求項24に記載の組成物。

【請求項28】

前記特異的結合メンバーが、全身投与される、請求項24～27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項29】

腫瘍の診断のためのキットであって、該腫瘍においてEGFRは異常に発現されるかまたはEGFRは、短くされたタンパク質の形態で発現され、該キットは、請求項1～20のいずれか1項に記載される特異的結合メンバーを含み、必要に応じて、試薬および/または使用のための説明書を備える、キット。

【請求項30】

請求項1～20のいずれか1項に定義されるとおりの特異的結合メンバー、および必要に応じて、薬学的に受容可能なビヒクル、キャリアまたは希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項31】

ヒト患者における腫瘍の処置のためのキットであって、該キットは、請求項30に記載の薬学的組成物の医薬投与形態、ならびに化学療法剤、抗EGFR抗体、放射免疫治療剤、およびこれらの組み合わせからなる群から選択されるさらなる抗癌剤を含む別の医薬投与形態を含む、キット。

【請求項32】

前記化学療法剤が、チロシンキナーゼインヒビター、リン酸化カスケードインヒビター、翻訳後モジュレーター、細胞増殖インヒビターまたは細胞分裂インヒビター（例えば、抗有糸分裂因子）、シグナル変換インヒビター、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項31に記載のキット。

【請求項33】

前記チロシンキナーゼインヒビターが、AG1478、ZD1839、ST1571、OSI-774、SU-6668、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項32に記載のキット。

【請求項34】

前記抗EGFR抗体が、抗EGFR抗体528、225、SC-03、DR8.3、L8A4、Y10、ICR62、ABX-EGF、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項31に記載のキット。

【請求項35】

請求項1～20のいずれか1項に記載の特異的抗体メンバーまたはそのフラグメントをコードするDNA配列またはその縮重改変体を含む組換えDNA分子で形質転換された単細胞宿主であって、該DNA配列は以下：

(A) 図13(配列番号1)のDNA配列；

(B) 図15(配列番号3)のDNA配列；

(C) 図13(配列番号1)のDNA配列および図15(配列番号3)のDNA配列；

(D) 配列番号8に記載されるとおりの定常IgG1配列を有する図13(配列番号1)のDNA配列および配列番号7に記載されるとおりの定常配列を有する図15(配列番号3)のDNA配列；

(E) 標準的なハイブリダイゼーション条件下で前出のDNA配列のうちのいずれかにハイブリダイズするDNA配列；および

(F) 前出のDNA配列のうちのいずれかによってコードされるアミノ酸配列の発現をコードするDNA配列；

からなる群から選択され、ここで該DNA配列は、発現制御配列に作動可能に連結される、単細胞宿主。

【請求項36】

前記単細胞宿主が、E.coli、Pseudomonas、Bacillus、Streptomyces、酵母、CHO細胞、YB/20細胞、NSO細胞、SP2/0細胞、R1.1細胞、B-W細胞、L-M細胞、COS1細胞、COS7細胞、BSC1細

胞、BSC40細胞、およびBMT10細胞、植物細胞、昆虫細胞、および組織培養物中のヒト細胞からなる群から選択される、請求項3_5に記載の単細胞宿主。

【請求項3_7】

増幅されたEGFR、de2-7EGFRまたは高マンノースグリコシル化を伴うEGFRの存在を検出するための方法であって、該EGFRは、以下の工程：

A. 増幅されたEGFR、de2-7EGFRまたは高マンノースグリコシル化を伴うEGFRがその中に存在すると思われる哺乳動物由来の生物学的サンプルと、該EGFRに特異的に結合し得る抗体とを、該抗体への該EGFRの結合が生じ得る条件下で接触させる工程；および

B. 該サンプル由来の該EGFRと、該抗体との間で、結合が生じたか否かを検出する工程；

によって測定され、ここで、該結合の検出は、該サンプル中の該EGFRの存在または活性を示す、方法。

【請求項3_8】

哺乳動物中の癌を検出するためのキットであって、該キットは、請求項3_7に記載の方法に従ってEGFRの存在または活性を検出するための手段を備え、ここで、該EGFRの存在の検出は、該哺乳動物中の腫瘍または癌の存在を示す、キット。

【請求項3_9】

請求項1～2_0のいずれか1項に記載の特異的結合メンバーが結合する、単離された糖タンパク質、および癌ワクチンとして使用するための薬学的に受容可能なアジュバントの組成物。

【請求項4_0】

診断的画像化において使用するための組成物であって、請求項1_7に記載の特異的結合メンバーを含む、組成物。

【請求項4_1】

前記処置のための手順が、放射免疫療法を包含する、請求項2_4～2_7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項4_2】

請求項2_4～2_7のいずれか1項に記載の組成物および指示書を備えるキットであって、該指示書により、該組成物が最初に投与され、その後、化学療法剤を含む組成物が投与される、キット。

【請求項4_3】

腫瘍抗原に結合し得る特異的結合メンバーを調製する方法であって、該方法は以下の工程：

a) CDR3コード領域を欠くVHドメインをコードする核酸の開始レパートリーを提供する工程；

b) 配列番号2の残基26～35A、49～64または93～102の任意の1つ以上に実質的に記載されるとおりのアミノ酸配列をコードするドナー核酸が、欠落したCDR3領域に挿入されるように、該レパートリーと、該ドナー核酸とを結合し、それによりVHドメインをコードする核酸の産物レパートリーを提供する工程；

c) 該産物レパートリーの核酸を発現する工程；

d) 試験動物において、>1:1である腫瘍 対 血液の最大局在比および必要に応じて、<1:1である非腫瘍保有器官 対 血液の局在比を持つ、特異的結合メンバーを選択する工程；および

e) 該結合メンバーまたは該結合メンバーをコードする核酸を回収する工程、を包含する、方法。